ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

ANNÉE 1973 N° 75

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

François DELAFFOND
Né le 9 Septembre 1943 à La Tronche (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le

TUMEURS OVARIENNES AVEC RÉACTION STROMALE A LA MÉNOPAUSE

Président de Thèse : Monsieur H. JEROME (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0015

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

ANNÉE 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

François DELAFFOND
Né le 9 Septembre 1943 à La Tronche (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le

TUMEURS OVARIENNES AVEC RÉACTION STROMALE A LA MÉNOPAUSE

Président de Thèse : Monsieur H. JEROME (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon père

A ma mère

A toute ma famille

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur H. JEROME

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse

A Monsieur le Docteur HERVE

A Monsieur le Professeur Jean de BRUX

TUMEURS OVARIENNES AVEC REACTION STROMALE A LA MENOPAUSE

-:-

INTRODUCTION

On connaît depuis longtemps les tumeurs de la granulosa (Rokitansky 1859, Robert Meyer 1915) et les tumeurs de la thèque (Löffler et Priessel 1932) qui se forment à partir des cellules ovariennes douées d'un potentiel sécrétoire. Ces tumeurs déterminent un syndrome d'oestrogénie qui est typique et particulièrement évocateur après la ménopause.

Mais de nombreuses observations ont été rapportées ces dernières années concernant des tumeurs ovariennesde nature diverse également associées à un syndrome d'hyperfolliculinie cystadénome, cystadénifibrome, épithéliomas ovariens, tumeur de Brenner. La source de l'activité hormonale n'est pas en relation directe avec les tissus constitutifs de la tumeur, mais avec une réaction des cellules stromales contiguës qui semblent susceptibles d'acquérir un potentiel hormonal dans certaines circonstances.

Nous avons nous-même recueilli une observation de cystadénocarcinome ovarien avec un syndrome d'oestrogénie post-ménopausique chez une femme âgée de 70 ans.

Il nous a paru intéressant à cette occasion :

- de rapporter notre observation avec l'ensemble de ses éléments cliniques et para-cliniques.
- de rappeler les éléments histo-chimiques qui plaident en faveur de la possibilité d'une activité secrétoire des cellules stromales.
- et d'essayer de préciser la fréquence d'une réaction stromale dans les tumeurs ovariennes post-ménopausiques.

-:-

- I -

OBSERVATION D'UN CYSTADENO-CARCINOME OVARIEN POST-MENOPAUSIQUE AVEC SECRETION OESTROGENIQUE

-:-

Madame X âgée de 70 ans a été réglée à l'âge de 12 ans. Les règles étaient régulières survenant tous les 26 jours et durant en moyenne 5 jours.

Elle a été enceinte une fois et a accouché en 1943 d'une fille pesant 2.500 g à terme. Les suites de couches furent normales. Madame X a été ménopausée en 1950 à l'âge de 48 ans.

A la fin de 1972, elle a présenté quelques métrorragies minimes faites de sang noirâtre associées à une pesanteur pelvienne. Dès leur apparition Madame X consulte à l'hôpital Saint Michel, où devant un examen clinique normal, un traitement à base de Noréthistérone (NORLUTEN) et de Méthylergométrine (METHERGIN) est institué. Sous l'influence de cette thérapeutique, les métrorragies cèdent.

Elles réapparaissent le 11 août beaucoup plus abondantes faites de sang rouge avec des douleurs pelviennes et lombaires. Elle vient alors à la Maternité de Boucicaut où elle est examinée pour la première fois.

L'examen gynécologique montre un col sain et normal; un écoulement sanguin provenant de l'orifice cervical. L'utérus est un peu plus gros que la normale, aucune masse latéro-utérine n'est perceptible. Mais l'examen clinique est difficile en raison d'un embompoint considérable qui gêne les explorations. On lui conseille un traitement par la Dihydroxydiphénylhexane (CYCLOESTROL) et l'Ergotamine (GYNERGENE) se réservant, au cas où les métrorragies persisteraient malgré le traitement, de faire une hystérosalpingographie et un curetage.

Elle revient le 21 août. Devant la persistance des métrorragies, on décide une hospitalisation afin de l'étudier plus complètement. L'examen clinique est sensiblement identique. Devant ces mêmes constatations cliniques, il est demandé une hystérosalpingographie et une urographie intra-veineuse ainsi que quelques examens complémentaires

- Groupe sanguin: O rh -
- Numération Formule sanguine:
  Hb 70 %.VG I.Hématocrite 34 %.
  Globules rouges 3.500.000
  Globules blancs 7.800 Poly Neutro 77 %
  Baso 1 %
  Lymphocytes 19 %
  Monocytes 3 %
- Ionogramme:
  Na: 139 meq/l, K: 4,2 meq/l, Cl: 102 meq/l
  RA: 21,8 Protides: 17,1 g/l
- Urée: 0,35 g/l Glycémie: 1,10 g/l
- Culot urinaire: urines floconneuses
  très nombreux leucocytes altérés, quelques cylindres granuleux, bacilles gram-, très nombreux E.Coli sensibles à de nombreux antibiotiques.
- E.C.G. : tracé d'aspect normal
- Radiographie pulmonaire: I.P.N.
- Hystérosalpingographie (le 24.8.72):
  . de face, elle montre une imprégnation canalaire floue et irrégulière et surtout une cavité utérine légèrement augmentée de volume avec un bord droit très irrégulier donnant l'aspect d'une image d'amputation polylobée.
  . de profil, on retrouve cette image qui empiète nettement sur la face postérieure du corps utérin.

- Urographie intra-veineuse (le 25.8.72) montre:
  . sur le cliché sans préparation des opacités pelviennes
  . après injection intra-veineuse, une sécrétion homogène et équivalente; des cavités pyélocalicielles augmentées de volume à droite avec un uretère sinueux; une empreinte vésicale médiane et latérale gauche d'origine génitale; un petit résidu post-mictionnel.

Le 30 août, un curetage biopsique (R. TAURELLE) fournit les résultats suivants (Mme BORGUETTI):

La biopsie a ramené une muqueuse assez abondante mais peu épaisse et dissociée au sein d'un mucus hémorragique.

Les glandes endométriales sont relativement volumineuses quoique espacées et toujours bien individualisées. Elles ont une lumière étroite faiblement sinueuse. Leur épithélium est formé de cellules cylindriques hautes à noyaux denses, tassés les uns contre les autres et par endroits pseudo-statifiés. On y rencontre quelques figures de mitose. Le stroma cytogène est dense. Il est peuplé de cellules réticulaires et de fibroblastes. Sa partie superficielle présente des raptus hémorragiques accompagnés de petits infiltrats leucocytaires

Endomètre nettement hypotrophique mais d'épaisseur inégale qui semble donner naissance à des courtes saillies polypeuses ou pseudo-polypeuses. La muqueuse subit une stimulation oestrogénique encore active tout à fait inhabituelle pour une malade de cet âge et qui fait soupçonner soit un traitement hormonal plus ou moins masqué soit une tumeur ovarienne. Il n'existe pas de prolifération néo-plasique maligne du moins à ce niveau".

Au début du mois de septembre, des frottis cyto-hormonaux sont pratiqués. Ils donnent les résultats suivants:

Frottis vaginaux: Frottis peuplés de cellules malpighiennes.
Majorité de cellules intermédiaires et assez nombreuses cellules superficielles basophiles à gros noyaux.
Index pycno-éosinophiles: 30 %
Pas de plicature ni agglutination. Rares cellules de type para-basal.
Bacille de Doderleîn; Polynucléaires et histiocytes peu nombreux.

Frottis cervicaux: Aspect peu différent. Mêmes éléments malpighiens.
Quelques cellules de type basal. Mucus très peu abondant.
Quelques éléments inflammatoires. Bacilles de Doderlëin.

Persistance d'une stimulation oestrogénique notable.
Pas d'atrophie de l'épithélium malpighien.
Frottis non suspects. Classe II.

Le 18 Septembre, M. ROBEY constate un utérus augmenté de volume et a l'impression de percevoir une petite masse latéro-utérine droite dont l'existence est difficile à affirmer étant donné la petitesse de la formation éventuelle, et l'embonpoint considérable de la malade qui gêne l'exploration clinique. Etant donné les conclusions du curetage qui

a montré une stimulation oestrogénique de la muqueuse anormale chez une femme ménopausée depuis 22 ans, M. ROBEY demande, afin de confirmer ou d'infirmer cette activité oestrogénique, une recherche des glaires, de nouveaux frottis un dosage des oestrogènes urinaires et conseille, au cas où l'activité oestrogénique serait confirmée de pratiquer une coelioscopie à la recherche d'une tumeur sécrétante de l'ovaire essentiellement tumeur de la thèque en raison de l'âge de la femme.

Examen de la glaire cervicale: glaire translucide.

Résultats des frottis cyto-hormonaux :

a) le 25 septembre :

Les deux frottis examinés présentent un aspect sensiblement identique. Ils sont constitués: par une majorité de cellules basophiles à gros noyaux de type superficiel et intermédiaire. Les cellules basales sont très rares. On note environ 30 à 40 % d'éléments à noyaux pycnotiques ou plus volontiers pré-pycnotiques, la moitié acidophiles. Ces frottis sont relativement propres, les polynucléaires étant très rares. Le mucus est peu abondant, les germes en très petit nombre.

Ces frottis témoignent d'une trophicité anormale chez une femme de 70 ans, cela en dehors de toute thérapeutique hormonale. On note, par ailleurs, aucune atypie cellulaire ni phénomène inflammatoire.

b) le 2 octobre :

Frottis vaginaux: frottis peuplés de cellules malpighiennes en majorité intermédiaires. Eosinophilie et pycnose environ 30 %. Le reste, cellules basophiles à gros noyaux.

Frottis cervicaux: Aspect peu différent. Mêmes éléments malpighiens et présence de rares cellules de type basal. Petites traînées de mucus. Quelques polynucléaires et hystiocytes . Quelques hématies.

L'aspect réalisé est pratiquement superposable à celui des précédents frottis.

Pas d'atrophie de l'épithélium malpighien cervico-vaginal et persistance d'une stimulation oestrogénique peu élevée, mais nette. Frottis non suspects.

Résultats des dosages des oestrogènes urinaires :

a) le 22 septembre:
- diurèse: 1.300 cc par 24 heures
- créatinine: 1,05 g par 24 heures
- oestrone oestradiol: 10 µg par 24 heures
- oestiol: 52 µg par 24 heures

b) le 2 octobre:
- diurèse: 1.320 cc par 24 heures
- créatinine: 0,90 g par 24 heures
- oestrone oestradiol: 10 µg par 24 heures
- oestriol : 45 µg par 24 heures

La constatation de glaire cervicale, d'une muqueuse vaginale présentant une stimulation oestrogénique anormale chez une femme de 70 ans conduit à pratiquer une coelioscopie.

Le 19 octobre 1972, l'examen sous anesthésie générale ayant permis de préciser l'existence d'une masse latéro-utérine droite, une laparotomie (R. TAURELLE) est pratiquée d'emblée. Elle découvre une tumeur de l'ovaire droit.

Voici le compte rendu de cette intervention :

- médiane sous ombilicale; il existe une tumeur de l'ovaire droit de la taille d'un pamplemousse, polylobée, adhérent à la face antérieure du rectum et au douglas.
- on ne note pas d'ascite ni de granulations sur le péritoine.
- libération progressive de la tumeur qui est assez hémorragique et ablation première de cette masse ;
- l'utérus n'est pas très gros mais il est néanmoins déformé par de multiples fibromes de la taille d'une noisette à une noix verte.
- l'annexe gauche est normale et fortement adhérente au sigmoïde.

- libération de l'annexe.
- hystérectomie totale difficile car hémorragique ; les tissus sont très friables.
- fermeture du vagin.
- péritonisation recto-vaginale ; on met une mèche de sorbacel au niveau du paramètre gauche.
- l'exploration ne montre pas de métastases péritonéales, ni coliques. La palpation du foie est normale.
- fermeture pariétale plan par plan sans drainage.

La malade est mise sous anticoagulants. Les suites opératoires sont normales. Pendant celles-ci des examens de contrôle sont faits : nouveaux dosages, nouveaux frottis qui fournissent les résultats suivants :

- le 20 octobre : oestrone oestradiol : 7 µg par 24 heures
  oestriol : 18 µg par 24 heures
- le 30 octobre : oestrone oestradiol : traces indosables
  oestriol : 24 µg par 24 heures
- le 27 octobre : frottis cyto-hormonaux :

"les deux frottis sont assez pauvres, pratiquement dépourvus de toute cellule superficielle, sans pycnose et sans acidophilie, constitués par une majorité de cellules intermédiaires et de basales externes. Peu de mucus et de très rares éléments inflammatoires. Stimulation oestrogénique extrêmement basse avec aspect sub-atrophique. Classe I".

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire apporte la surprise de montrer cyst-adénocarcinome ovarien là où l'on s'attendait à trouver une tumeur sécrétoire de la thèque.

En voici le compte rendu (Mme BORGHETTI) :

"La tumeur ovarienne est un cystadénocarcinome tubulo-papillaire constitué par une prolifération de tubes blandulaires de taille inégale bordés par un épithélium cylindro-cubique, pluristratifié dont les éléments cellulaires sont toujours riches en mitoses et en atypies. Ces cellules se groupent en tubules ou en formations papillaires centrées par un axe conjonctif. Ces formations sont soutenues par une stroma-réaction d'abondance variable selon les endroits. En bien des points, cette tumeur est le siège d'un important remaniement nécrotico-hémorragique.

Réaction de coloration des graines ; des cellules sde stroma sont chargées de gouttelettes colorées positivement.

Le corps utérin a une paroi épaissie par une léiomyomatose diffuse dans laquelle d'individualisent de petits léiomyomes limités à leur périphérie par un plan de clivage, et des léiomyomes sont habituellement le siège d'un remaniement scléro-hyalin. La muqueuse endométriale est habituellement peu épaisse, d'aspect atrophique et dystrophique avec des tubes glandulaires larges et dilatés, irrégulièrement contournés sans être une conjonctive individualisée et ils sont bordés par un épithélium cylindro-cubique unistratifié d'aspect non fonctionnel. Le col utérin est revêtu au niveau de sa portion exocervicale par un épithélium pluristratifié, de structure sensiblement normale et, sur toute sa hauteur, est revêtu par un épithélium cylindrique unistratifié et muco-sécrétant, souvent un peu hyperplasique soulevant la lumière canalaire en de petites franges polypoïdes hyperplasiques.

Leiomyomatose utérine diffuse avec de petits léiomyomes en voie de remaniement scléro-hyalin. Endomètre d'aspect peu fonctionnel et surtout dystrophique. Hyperplasie polypoïde de la muqueuse endo-cervicale et cystadénocarcinome ovarien.

En raison de la nature maligne de la tumeur, un traitement radiothérapique est entrepris (Dr. PICHARD): irradiation pelvienne basse de 5.000 rads complétée par 3.000 rads au niveau de la région sous-ombilicale.

Tableau des résultats des dosages des oestrogènes urinaires :

Date	diurèse/24h	créatinine	oestrone-oestradiol	oestriol
22.IX	1.300 cc	1,05 g/24h	10 µg/24 h	52 µg/24h
2.X	1.320 cc	0,90 g/24h	10 µg/24 h	45 µg/24h
19.X		INTERVENTION		
20.X			7 µg/24 h	18 µg/24h
30.X			traces indosables	24 µg/24h

Il s'est donc agi d'une malade de 70 ans qui a présenté des métrorragies associées à une impression de pesanteur pelvienne. La possibilité d'une activité oestrogénique a été prise en considération devant l'aspect de la muqueuse utérine après curetage biopsique et les résultats des frottis vaginaux cyto-hormonaux. Elle a été confirmée par la recherche des glaires cervicales et par les dosages des oestrogènes urinaires.

Cette activité oestrogénique indiscutable et anormale chez une femme ménopausée depuis 20 ans a immédiatement fait suspecter la possibilité d'une tumeur ovarienne sécrétante. Bien que l'examen clinique ait fourni des renseignements très dubitatifs en raison de l'embonpoint de la malade, elle a conduit à pratiquer une coelioscopie qui n'a pas été réalisée en fait et l'examen pré-opératoire sous anesthésie a permis d'identifier une masse latéro-utérine droite. La laparatomie ainsi pratiquée a découvert une tumeur de l'ovaire droit du volume d'un pamplemousse, tumeur que l'on a supposé être une néoformation de la thèque en raison du syndrome oestrogénique qui l'accompagnait. Ce syndrome a complètement régressé dans les suites opératoires comme l'ont montré les derniers frottis vaginaux et les derniers dosages des oestrogènes urinaires confirmant ainsi que le syndrome oestrogénique observé était bien en relation avec la tumeur ovarienne. Aussi a-t-on été surpris par les résultats de l'anatomopathologie parvenus quelques jours plus tard puisqu'on a identifié un cystadénocarcinome ovarien là où l'on s'attendait à juste titre à trouver une tumeur de la thèque.

- II -

LE STROMA OVARIEN

-:-

Il convient de distinguer dans l'ovaire d'une part les cellules spécifiques qui élaborent les oestrogènes, cellules de la granulosa et de la thèque, d'autre part les cellules du stroma.

De nombreux arguments ambryologiques, histologiques et histo-chimiques donnent actuellement à penser que les cellules du stroma possèdent également un potentiel secrétoire. Il est vraisemblable que celui-ci puisse s'exacerber dans certaines circonstances, et qu'une réaction stromale puisse expliquer la sécrétion d'oestrogènes que l'on observe en particulier dans certaines tumeurs ovariennes post-ménopausiques par essence de nature non sécrétoire.

Origine embryologique du stroma ovarien

Ainsi que l'ensemble du système génito urinaire, l'ovaire provient de la partie ventrale du corps de Wolf qui fait saillie dans la cavité coelomique.

Au stade de 8 mm, l'ébauche génitale produite par l'épithélium coelomique est constituée par un amas de cellules mésenchymateuses . Les gonocytes vont émigrer de la région de l'ébauche de l'allantoïde et de la partie voisine de la jeune vésicule ombilicale et vont coloniser cette formation mésenchymateuse et induiront le développement des gonades (Giroud et Lelièvre).

Classiquement on décrit deux poussées successives de l'épithélium germinatif d'origine mésothéliale au sein du mésenchyme, la première mâle, la seconde femelle, aboutissent aux cordons de Valentin Pfluger. Leur fragmentation produit les follicules primordiaux qui s'organisent autour d'un ovocyte (Kolliker, Waldeyer, Mihalkowitz).

Mais bien des auteurs n'acceptent pas cette conception. Félix nie les poussées germinatives ; Witchi décrit trois constituants spécifiques d'origine et de fonction dans l'ovaire embryonnaire au stade dit d'indifférenciation sexuelle :

- les cellules germinales ou gonocytes primaires migrent dans les gonades primitives ;
- ensuite le cortex, épaississement du mésothélium péritonéal, donnera les cellules granuleuses de l'ovaire ;
- enfin, la médullaire, née du blastème mésonéphrotique, origine des cellules interstitielles dans les deux sexes, contribue à la formation des thèques. Ces cellules colonisent secondairement le cortex pour fournir tous les éléments thécaux d'où leur potentialité oestrogénique.

De Brux admet également que le stroma ovarien est constitué lors de l'achèvement de la glande foetale par un fin réseau de cellules mésenchymateuses provenant des restes du mésonéphros. Ces cellules prennent contact avec les ovocytes dont elles ne sont séparées que par deux ou trois cellules de la crête génitale primitive génératrice des cellules granuleuses.

Quoiqu'il en soit de ces conceptions, l'origine des cellules du stroma ovarien reste toujours mésenchymateuse.

Le stroma du foetus et de l'enfant.

A 5 mois et demi, l'ovaire atteint sa constitution définitive, les organites commencent à fonctionner (P. Rosa)

Les follicules primordiaux subissent une ébauche de transformation, mais généralement la régression débute avant qu'ils n'aient atteint le stade de follicule cavitaire; c'est le phénomène d'atrésie folliculaire. De la 30ème semaine de la vie intra utérine à la naissance, on assiste à une diminution de 5 à 6 millions à 400.000 follicules primordiaux. Cette régression rend au stroma tout un contingent de cellules thécales perifolliculaires qui perdant leur aspect épithélial et secrétant, prennent celui du fibroplaste au sein du stroma.

Le stroma initial a servi surtout à la constitution des follicules primordiaux et le stroma cortical pubertaire et adulte est fait d'éléments régressifs qui sont presque tous passés par l'état de cellules thécales (Potter, Schwartz Young, 1950).

Cette incorporation des cellules thécales débute dès l'achèvement de la glande et va se continuer jusqu'à la ménopause, créant le stroma ovarien.

Le stroma en période d'activité génitale.

L'ovaire comprend plusieurs zones cellulaires:

- un mésothélium germinatif de surface
- un épaississement cortical appelé albuiginée
- le cortex constitué par le stroma où se groupent les follicules.
- le hile ovarien.

Le stroma de l'ovaire adulte a longtemps été considéré comme un simple tissu conjonctif d'emballage sans fonction endocrinienne propre. De nombreuses études récentes tant en microscopie optique qu'en microscopie électronique tendent à prouver son caractère endocrinien au même titre que d'autres formations.

Microscopie optique.

Au niveau du stroma on peut distinguer divers types de cellules qui ont toutes une même origine, les cellules du stroma cortical. Certaines s'apparentent à des fibroblastes d'autres ont un pouvoir sécrétoire stéroïdien et d'autres forment les cellules de la thèque interne bien connues pour leur activité endocrine. Toutes les transitions peuvent se voire entre ces divers types.

Cellules thécales.

Les cellules du stroma formant les thèques deviennent polyédriques volumineuses avec de fines gouttelettes graisseuses. On retrouve: un noyau assez fortement chromatique, un appareil de Golgi accusé, un chondriome bien développé, un matériel biréfringent, des enclaves soudanophiles P.A.S. positives avec réaction de Schultz +. (Dubreuil-Schramm).

Cellules fibroblastiques.

Le stroma ovarien est formé d'un feutrage de cellules parallèlement orientées sous tendu par une trame fibrillaire délicate et fragile. Ces cellules sont petites, allongées, fusiformes, avec un cytoplasme basophile très étroit et un noyau crouteleux. Cette grande densité cellulaire donne à ce tissu conjonctif un aspect différent du tissu conjonctif commun. Les fibroblastes sont capables de former les thèques périfolliculaires et conservent toutes les possibilités des tissus conjonctifs, cicatrisation des follicules et des corps jaunes sous formes de dépôts de collagène.

Cellules stromales fonctionnelles lipidiques.

Ces cellules ont l'apparence de simples fibroblastes mais on note une cohésion moins grande, un noyau plus arrondi souvent nucléolé à chromatine plus déliée avec un cytoplasme plus pâle et moins bien délimité. Nous trouvons les mêmes caractères de la cellule thécale.

Microscopie électronique

Cellules intermédiaires et conjonctives.

Ces cellules intermédiaires entre le fibroblaste et la cellule lipidique fonctionnelle ont une apparence fibroblastique de 10 à 14 µ , allongées à cytoplasme dense. Les espaces inter-cellulaires sont larges et contiennent du collagène Au milieu de cet ensemble se différencient des cellules contenant quelques inclusions lipidiques. Cette évolution peut s'accentuer. Diverses cellules du stroma présentent une activité et d'autres semblent au repos entourées de collagène (Laffargue & coll.).

Cellules lipidiques fonctionnelles.

Elles mesurent 7 à 12 µ . Un cytoplasme très irrégulier envoie des prolongements en doigts de gant s'engrenant avec les cellules voisines. On ne trouve pas de desmosomes. L'activité de micro-picnocytose est élevée.

Le noyau est irrégulier avec souvent des invaginations profondes, un nucléole bien développé et une chromatine surtout condensée sur les bords de la membrane nucléaire.

La présence d'éléments intacytoplasmiques démontrent l'activité particulière de cette cellule.

Ribosomes abondants groupés en rosettes ou formant des chaînes polysomiques sur des chaînes d'A.R.N.

L'ergastoplasme très développé.

L'appareil de Golgi est très développé formé de dictyosomes etdde microvésicules.

Les mitochondries ont des formes variables de 0,5 µ à 0,8 µ avec des crêtes tubulo-sacculaires.

L'inclusion lipidique représente un caractère spécifique de la cellule lipidique fonctionnelle. Laffargue-Adechy Benkoel-Vallette en décrivent deux types:

- type de densité moyenne: gouttelettes de 0,8 µ de diamètre moyen avec ou sans membrane limitante apparente osmophile.

- type plus dense; groupant des formes hétérogènes :
- granulations très denses de pigments lipofuchsiniques
- inclusions arrondies de densité moyenne avec une membrane très osmophile.
- inclusions plus petites limitées par plusieurs membranes concentriques proches d'une formation myélique.
- un fond composé de petits grains très denses, peut être des phospholipides non hydratés, limité par une membrane

Ces inclusions sont en rapport étroit avec l'ergastoplasme et le noyau ainsi qu'avec les mitochondries: membrane mitochondriale rompue à ce niveau, inclusions cernées de lamelles ergastoplasmiques, évaginations nucléaires les entourant.

Au total on note la grande activité de ces cellules lipidiques fonctionnelles avec leur produit d'élaboration figuré par les inclusions lipidiques soit homogènes, soit hétérogènes.

Etude histochimique.

Les réactions enzymologiques plaident en faveur d'une possibilité de sécrétion par les cellules du stroma aussi bien dans le sens androgénique qu'oestrogénique.

En effet la charge en enzymes (oxydase - β ol deshydrogénase) des cellules lipidiques fonctionnelles et des cellules thécales éveillent l'idée d'une identité fonctionnelle commune (Fienberg-Fienberg et Cohen).

Dans le même ordre d'idée, Laffargue, Chamblain et Adechy-Benkoel en 1972 mettent en évidence en microscopie électronique de la 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase, de la glucos 6 phosphate déshydrogénase et de la N.A.D.P. diaphorase dans le corps jaune ovarien de la femme et retrouvent également la réaction de la 6 phosphate déshydrogénase dans les cellules lipidiques voisines. Cette dernière réaction apparaît dans le cytoplasme et dans les mitochondries. Elle ne se fait pas autour des inclusions lipidiques. Quant à la 3β ol hydroxystéroïde déshydrogénase elle n'a pu être mise en évidence sauf d'une façon très discutable sur les crêtes mitochondriales.

Incubation ovarienne.

Savard et Coll. réalisèrent des incubations de stroma ovarien normal après avoir ôté toutes autres structures que le stroma à partir d'ovaires prélevés chez des femmes soumises à une laparotomie pour des problèmes non endocriniens.

Ce tissu est refroidi immédiatement dans du sérum physiologique à 0-2°C et transporté au laboratoire puis débité en tranches de 0,5 mm et placé dans un récipient d'incubation contenant 5 ml de solution tampon bicarbonatée de Krebs-Reuger à ph 7,4 et de l'acétate I 14 C radioactif et la pregnanolone 7 3 H sont utilisés comme précurseurs radioactifs des stéroides. Puis on effectue l'isolement chimique, la purification et la mesure des différents stéroides radioactifs suivant la méthode décrite par Mason et coll. 1961 et Hammerstein et coll. 1964.

La plus grande incorporation de radioactivité se fait dans les trois androgènes, 4 androstenedione, déhydroépiandrostérone et testostérone. Deux oestrogènes, oestradiol-17 β

et oestrone sont formés en quantité moindre mais significative. La progestérone stéroide dominant du corps jaune humain n'est formé qu'à l'état de traces. La 5 prégnénolone et la 17 hydroxyprogesterone sont formées dans ce tissu comme elles le sont dans le corps jaune et dans le follicule (Smith et Ryan 1962).

Lobotsky et coll 1964 considèrent que la source probable de la testostérone plasmatique chez les femmes normales se situe dans le stroma ovarien (incubation in vitro).

Savard et coll ont étudié les effets de préparations gonadotropiques humaines sur la stéroidogénèse in vitro dans ce même tissu stromal. Il semble que l'effet de FSH-LH ou HCG in vitro soit d'accroître le niveau de synthèse de l'ensemble des produits stéroidiens et non d'un seul stéroide ou d'un groupe de stéroides.

Le stroma ovarien apparaît donc comme une glande à sécrétion interne distincte du follicule et du corps jaune et également sous l'influence des gonadotropines.

Stroma ovarien de la grossesse

Il existe une activité plus importante qui porte sur un plus grand nombre de cellules et plus variée.

Un certain nombre de modifications sont à signaler; toutes présageant d'une exagération de l'activité.

L'étude faite par Laffargue et Valette montre sur un ovaire d'une femme enceinte:
- des cellules lipidiques fonctionnelles plus nombreuses et de plus grande taille avec des contours plus irréguliers et de profondes invaginations au niveau des noyaux.
- une abondance des ribosomes isolés
- un ergastoplasme moins bien développé
- des mitochondries avec une matrice assez claire
- un appareil de Golgi bien développé.
- Les liposomes sont en grande quantité parfois en contact avec les inclusions lipidiques dont la forme dense est la plus fréquente, mais il n'est guère possible de distinguer ces cellules théco-lutéiniques folliculaires en hyperplasie normale au cours de la grossesse.

Le stroma ovarien de la ménopause

- L'aspect habituel du stroma ovarien

Microscopie optique:

On distingue une période préménopausique, une période ménopausique proprement dite et une période post-ménopausique. Au cours de cette évolution le stroma devient fibreux (Dubreuil, Saurano). En période préménopausique proprement dite, on assiste à la disparition des follicules actifs mais non à une absence d'activité hormonale. Au cours de l'évolution de la post-ménopause le stroma devient de plus en plus fibreux mais cette fibrose semble assez prolongée.

Les cellules du stroma se rétrécissent, se tassent essentiellement à cause de la diminution de leur noyau.

Les cellules lipidiques fonctionnelles en période pré et post ménopausique peuvent prendre un aspect plus nettement figuratif d'une fonction endocrine; leur cytoplasme s'étale devient granuleux éosinophile finement vacuolaire. Leurs limites cellulaires se précisent. Les noyaux contiennent un nucléole volumineux, ils sont parfois en mitose.

Microscopie électronique:

Les constatations en microscopie électronique ont assez différentes de celles observées sur un ovaire en période d'activité génitale (Laffargue)

La densité cellulaire est moins dense avec des structures fonctionnelles plus rares:

- les ribosomes dans le cytoplasme sont isolés
- l'ergastoplasme est réduit,
- les mitochondries sont petites, claires, avec quelques grains denses.

Les crêtes tubulo-sacculaires sont rarement rencontrées.
Souvent l'appareil de Golgi est peu modifié.
Le noyau reste inchangé.
La grande taille et l'abondance des inclusions lipidiques sont caractéristiques, inclusions hétérogènes denses. La lipofuchsine prédomine. Elles sont en relation avec le noyau les mitochondries et les rares lamelles ergastoplasmiques.

Les cellules de type fibroblastique pur sont nombreuses avec des formes de transition entre elles et les cellules lipidiques. Le collagène est abondant . De plus on retrouve de nombreuses cellules dégénératives.

Etude Histochimique:
A côté des cellules du stroma ovarien qui n'ont plus d'activité endocrine, certaines cellules possèdent des enzymes preuve d'une possibilité endocrine. Par stimulation, elles peuvent reprendre ou accroître leur pouvoir sécrétoire

Comme au cours du cycle génital on peut mettre en évidence certaines activités enzymatiques au niveau des cellules ovariennes glucose 6 phosphate deshydrogénase, lactic deshydrogénase.

Scully et Cohen en 1964 trouvent dans 59 % des cas la présence d'E.A.S.C. (enzymatiquelly active stromal cells)

Novak et coll 1965 étudient la D.P.N.H. et notent dans 50 % des cas des cellules histochimiquement actives et dans 25 % des cas un endomètre encore actif et dans quelques cas un adénocarcinome utérin.

Woodruff en 1968 met en évidence un grand nombre d'enzymes: D.P.N. diaphorase, 3 βol déshydrogénase, β hydroxy butinic acid deshydrogénase, aminopeptidase, glucose 6 phosphate déshydrogénase, isopropyl alcool déshydrogénase. La présence d'aminopeptidase serait une preuve de la présence d'oestrogènes.

Expérience clinique par stimulation de l'ovaire ménopausé: Woodruff et coll en 1968 administrent à des femmes ménopausées devant subir une hystérectomie de la gonadrotropine chorionique à forte dose: 50.000 U. Puis ils se livrent à une étude complète: frottis vaginaux - dosages hormonaux - histochimie - anatomo-pathologie de l'ovaire. Ils concluent à une nette stimulation de l'ovaire aussi bien au niveau du stroma qu'au niveau du hile.

- Hyperplasie du stroma fonctionnel post-ménopausique.

La possibilité d'hyperplasie stromale post-ménopausique est connue depuis assez longtemps.

Zuckerman et Watzka ont noté la présence de cellules stromales hyperplasiques formant des nodules entourés de fibres collagènes. Smith 1941, Heller 1944, Laffargue 1951 Novak-Dicfaluzy et Lauritzon 1961, adoptent le terme d'hyperplasie du stroma. D'autres auteurs décrivent ces mêmes cellules hyperplasiques sous le nom de tumeurs du tissu interstitiel (Plate 1957), de corticome (Beck et Latour 1962), d'hyperthécose (Fraenkel 1943, Lajos, 1965).

Dans ces différentes observations ont été faites des constatations au point de vue macroscopie, microscopie optique, microscopie électronique, histochimie et incubation.

Etude macroscopique:

Les ovaires sont de volume normal quelquefois augmentés de volume ; de taille assez souvent inégale. Aspect lisse ou nodulaire non caractéristique. De consistance ferme et de teinte gris jaunâtre ou jaune. Ils ont une apparence purement fibreuse ne contenant pas de formations folliculaires. Dans les hyperplasies diffuses les coupes ont une teinte sombre très cellulaire et les corps fibreux paraissent moins nombreux. Dans les hyperplasies nodulaires les foyers hyperplasiques alternent avec des bandes de fibrosclérose.

Microscopie optique :

Le stroma est en partie fibreux en partie composé de nodules de cellules lipidiques fonctionnelles de type mésenchymateux ou de type épithélioïde.

Les cellules fusiformes ont un cytoplasme mal limité, basophile avec des gouttelettes graisseuses, un noyau nucléolé parfois en mitose. On retrouve ici l'aspect des thécomes à forme fibroblastique.

Les cellules épithélioïdes sont polyédriques avec un cytoplasme éosinophile granuleux contenant des graisses. Noyau arrondi plus volumineux que celui des cellules fusiformes plus clair avec souvent un nucléole. Prenant un aspect adénomateux elles s'orientent autour d'un capillaire. Cet aspect de travées cellulaires parcourues par des capillaires est nettement endocrinien.

Toutes les transitions existent entre les formes fibroblastiques et les formes différenciées (adénomatoïde ou théco lutéinique). Au cours de l'hyperplasie les foyers prolifé-

tifs peuvent s'individualiser et se séparer de la prolifération hyperplasique donnant l'apparence de petits thécomes. Cette hyperplasie peut être très localisée dans un ovaire en grande partie scléreux.

Microscopie électronique:

La microscopie électronique démontre encore que les cellules fonctionnelles chargées de lipides variés ont de grands signes d'activité (Vallette): ribosomes nombreux groupés dans certains cas en polysomes, ergastoplasme et appareil de Golgi très développé, mitochondries nombreuses pourvues de crêtes tubulaires. L'activité de ces cellules semblent intermédiaires entre celles du sujet jeune et celles de la femme âgée.

Histochimie:

Takazawa en 1964 note: Sudan IV réaction : positive, graisses accumulées, positivité du cholestérol test et de la sulfurie acid réaction, témoignant d'une activité fonctionnelle Les conclusions des études enzymatiques sont à rapprocher de celles déjà décrites.

Incubation ovarienne:

Par des incubations ovariennes in vitro avec étude biochimique par les méthodes précédemment décrites, chez une femme présentant une hyperplasie du stroma ovarien post-ménopausique et chez deux femmes porteuses d'ovaires polykystiques, Savard et ses collaborateurs ont étudié le stroma post-ménopausique.

Ils concluent que le spectre des stéroides radioactifs formés in vitro par le tissu ovarien de l'hyperplasie post-ménopausique rappelle celui du stroma ovarien normal. La 4 androsténedione, la dehydroépiandrostérone et la testostérone étant les stéroides majeurs, des quantités réduites mais significatives d'oestrogènes sont formées en même temps que de la 5 prégnénolone et de la 17 hydroxyprogestérone mais pas de progestérone. La voie Δ 5 est donc prépondérante pour la biosynthèse des androgènes et des oestrogènes.

Lorsque l'on ajoute à ces incubations des H.C.G. on assiste à une augmentation importante de la production de ces stéroides de même par adjonction de préparations antéhypophysaires combinées de L.H. et F.S.H. Cette différence quantitative permet d'affirmer une possibilité de sécrétion par ces cellules. Il semble en plus que l'unique stimulation par F.S.H. n'ait pas d'action. Avec L.H. seul, Laffargue obtient les résultats précédemment décrits.

- III -

TUMEURS OVARIENNES ET REACTION STROMALE POST-MENOPAUSIQUE

-:-

On connaît depuis longtemps les tumeurs hormono-sécrétantes de la granulosa et de la thèque qui ont fait l'objet de nombreuses publications. Les tumeurs de la granulosa sont identifiées depuis Rokitansky en 1859, travail confirmé par les recherches de Robert Meyer en 1915. Celles de la thèque sous le nom de thècome ont été individualisées en 1935 par Löffler et Priessel, puis par Geist, Speilman et Gaines.

Les tumeurs hormonosécrétantes sont le siège d'élaboration d'oestrogènes qui entraînent des métrorragies et un syndrome clinique d'hyperfolliculinie particulièrement évocateur après la ménopause et très complètement étudié dans la monographie de Varangot en 1937.

Or on a rapporté au cours de ces vingt dernières années un certain nombre d'observations de tumeurs ovariennes de nature diverse et s'extériorisant par des métrorragies post-ménopausiques associées dans certains cas à une reprise de l'activité oestrogénique. Ces manifestations peuvent s'observer à peu près dans toutes les circonstances. C'est ainsi que la tumeur de Brenner décrite par cet auteur en 1907 s'accompagne d'hyperoestrogénie dans 10 % des cas (Farrar). C'est ainsi également que Moulonguet et Doléris signalent dès 1924 la possibilité de métrorragies post-ménopausiques dans les cystadénomes séreux, fait confirmé ultérieurement par Caricker et Dockerty. De même Morris et Scully rapportent la possibilité de métrorragies et d'hyperoestrogénie dans les cancers primitifs de l'ovaire et dans les métastases ovariennes.

Il était donc paradoxal a priori d'observer une sécrétion oestrogénique dans des cas de formations qui étaient classées par essence dans le cadre des tumeurs ovariennes non sécrétantes. L'explication doit en être recherchée dans l'apparition d'une réaction stromale contiguë à la

néoformation et provoquée par elle. On a vu en effet que les cellules stromales étaient douées d'une certaine potentialité sécrétoire à la suite des recherches récentes et qu'elles pouvaient extérioriser cette fonction après la ménopause. Or de nombreux auteurs avec Morris et Scully en particulier ont bien insisté sur le développement à la périphérie de la tumeur d'une réaction stromale et sur le fait que ces cellules stromales pouvaient présenter alors un aspect voisin des cellules de la thèque.

Ainsi doit-on être conduit dans les circonstances actuelles devant tous cas de métrorragies post-ménopausiques à suspecter une tumeur ovarienne et à rechercher une activité oestrogénique anormale chez des sujets âgés. La recherche de glaire, l'étude des frottis vaginaux, la biopsie de la muqueuse utérine à la recherche d'une hyperplasie, le dosage des oestrogènes urinaires doivent être systématiquement pratiqués en l'occurence. Dans le cas où une tumeur ovarienne échappe à l'examen clinique, soit en raison de son petit volume, soit du fait de l'embonpoint du sujet, la constatation d'un tel syndrome devrait conduire à une coelioscopie pour détecter une tumeur débutante dont la nature maligne est toujours possible.

La question capitale est évidemment de savoir avec quelle fréquence on observe une hyper-oestrogénie dans les tumeurs ovariennes post-ménopausiques et quelle est la fréquence de ce syndrome en fonction de la nature de la néo-formation. Nous ne sommes pas en mesure d'y répondre de façon précise. D'une part parce qu'il ne semble pas exister dans la littérature de statistiques globales tenant compte des relations de ce syndrome avec les tumeurs ovariennes mais seulement des publications fragmentaires. D'autre part parce que tous les critères de l'activité oestrogénique n'ont pas été étudiés dans chaque cas rapporté.

Aussi est-on conduit faute de mieux à apporter quelques précisions d'une part en fonction de la variété des tumeurs observées, d'autre part en fonction des critères étudiés.

Répartition approximative de la nature des tumeurs ovariennes dans les observations rapportées.

Il s'agit soit de tumeurs bénignes, soit plus souvent de tumeurs malignes.

Les tumeurs bénignes correspondent à 40 % des tumeurs ovariennes après 60 ans (Dockerty).

Les cystadénomes séreux représentent 20 % des tumeurs bénignes (Kent et Mac Kay)

Les cystadénomes mucoïdes représentent 20 % des tumeurs bénignes. Ils sont bilatéraux dans 4 à 5 % des cas.

Les cystadénomes endométrioïdes plus rares reproduisent l'aspect de l'endomètre.

Si nous excluons les tumeurs de la granulosa et de la thèque qui sont des tumeurs fonctionnelles, nous devons citer la tumeur de Brenner, tumeur rare, de bénignité habituelle pouvant s'accompagner d'une activité endocrine (Te Linde 1930, Dockty Randal 1950, Ming Goldman 1962, De Brux, Lorphelin, Robey et Taurelle 1973).

Le fibrome peut s'accompagner d'une activité endocrine. La fréquence globale de l'hyperoestrogénie dans ces cas serait de 38 % (PFEIDERER 1968).

Les tumeurs malignes représentent 15 % des cancers gynécologiques après 40 ans (Liu 1963); elles se voient avec une fréquence maximum entre 45 et 75 ans et surtout dans 2/3 des cas chez des femmes ménopausées. Elles correspondent à 60 % des tumeurs ovariennes après 60 ans (Dockerty) ou même à 75% après 60 ans (Hofmeister).

Le cystadénome séreux représente 40 % des tumeurs malignes de l'ovaire (Santesson 1962). L'envahissement du stroma par la plage carcinomateuse est un élément de malignité. Le stroma est le siège d'une lutéinisation qui peut se traduire par une hyperoestrogénie avec hyperplasie (De Brux).

Le cystadénocarcinome mucoïde correspond à 10 % des tumeurs malignes (Santesson), l'atteinte simultanée des deux ovaires est dans la moitié des cas synonyme de malignité (Kent, Mac Kay, Woodruff, Bie et Sherman). La transformation maligne d'un cystadénome mucoïde se fait dans 5 % des cas (R. Mayer). Dans les formes à malignité discutable, Santesson estime que 76 % des sujets survivent après 5 ans et 68 % après 10 ans et ce, en dépit des greffes péritonéales lors de la laparotomie. Moins de 40 % survivent après 5 ans dans le cas de tumeurs mal différenciées.

Le cystadénocarcinome endométrioïde se voit dans 25 % des cas de carcinomes kystiques (Santesson).

Sur une étude de 120 tumeurs ovariennes Long et Tailor en classent 20, soit 17 % comme carcinomes endométrioïdes. Le pronostic de ces tumeurs est meilleur que pour les tumeurs séreuses: sur une étude de 105 cas, 62 % de survie à 5 ans pour le cancer endométrioïde ;

sur une étude de 60 cas, 36 % de survie à 5 ans pour le cancer séreux (Santesson).

Les tumeurs malignes rares regroupent: séminome, tératome folliculome, thécome, mésonéphrome, sarcome, chorio-épithéliome. Dans une étude portant sur 176 tumeurs malignes on trouve (Dorgelet): 1 folliculome, 1 tumeur de la granulosa, 5 séminomes, 8 tératomes, 1 sarcome et 1 mésonéprhome.

Fréquence de l'oestrogénie dans les tumeurs ovariennes:

Il est difficile d'avoir une idée de la fréquence du syndrome d'hyperoestrogénie dans ces différentes formations parce qu'il n'existe pas de statiques globales établies sur un ensemble important de tumeurs ovariennes malignes ou bénignes. En outre, tous les critères de l'hyperoestrogénie n'ont pas été systématiquement étudiés à l'occasion des observations rapportées; les uns ont surtout étudié les métrorragies et l'hyperplasie de l'endomètre, les autres les frottis hormonaux ou l'élimination des oestrogènes.

Les documents suivants donnent une idées approximative pour chacun d'eaux.

Tumeurs ovariennes et métrorragies:

En cas de tumeurs malignes, on situe cette association le plus souvent entre 10 et 15 %; Dorgelet 13 %; Rocher 27% Munnell et Pearse 24 %; Noel 26 %.

Pfeiderer A. et Teufel G. trouvent 8 hémorragies post-ménopausiques pour 78 tumeurs ovariennes.

Logan Edwards et Coll. sur une étude portant sur les cystadénocarcinomes ovariens notent 2 cas de métrorragies pour 24 tumeurs bénignes post-ménopausiques et 7 cas de

métrorragies pour 31 tumeurs malignes post-ménopausiques.

Cariket et Dockerty notent 21 % de métrorragies dans les tumeurs bénignes et malignes mucineuses.

Tumeurs ovariennes et hyperplasie de l'endomètre:

Munnell donne la répartition suivante:

54 % tumeurs de la granulosa
6 % cystadénocarcinomes séreux ,
13 % cystadénocarcinomes mucineux,
5 % cancers indifférenciés.

Avec Logan et coll. nous notons:

2 cas sur 8 de tumeurs malignes mucineuses avec oestriol 10 µg/24 h.
1 cas sur 3 de tumeurs malignes métastiques avec oestriol 1/10 µg/24 h.
1 cas sur 7 de tumeurs bénignes séreuses avec oestriol 7µg/24 h.
1 cas sur 6 de tumeurs à type de fibrome avec oestriol 5 - 7µg/24 h.
2 cas sur 10 de fibromes utérins.

Munnell sur 200 cas de cancers ovariens excluant les tumeurs de la granulosa et de la thèque trouve 33 métrorragies et seulement 9 hyperplasies; les autres causes étant: 4 cancers du corps, 11 fibromes, 2 polypes, 7 cancers ovariens isolés.

Tumeurs ovariennes et frottis cyto-hormonaux:

Chez des femmes porteuses de tumeurs ovariennes post-ménopausiques selon Logan et coll. sur 24 tumeurs bénignes de l'ovaire 13 frottis ont été effectués. Trois avaient un index supérieur à 5 %. En cas de tumeurs malignes, les frottis sont donc anormaux dans 10 cas sur 22 , soit près de 50 %.

5 cas pour 12 tumeurs malignes séreuses (2 avec oestriol >10 µg)

3 cas pour 6 tumeurs malignes mucineuses (2 avec oestriol >10 µg).
0 cas pour 1 tumeur maligne endométrioïde
2 cas pour 3 tumeurs métastatiques (2 avec oestriol >10 µg)

Sur 23 cas, où il n'y avait pas de tumeurs ovariennes 17 frottis furent effectués; 6 avaient un index élevé dont 3 associées à un oestriol élevé.

Il ne semble donc pas y avoir une relation entre la présence de tumeurs ovariennes bénignes, l'absence de tumeur et l'index. Par contre, l'index est plus fréquemment élevé dans les tumeurs malignes.

Tumeurs ovariennes et oestrogénie élevée:

Logan et coll. ont également étudié l'élimination de l'oestriol. 2 des 24 femmes ayant une tumeur bénigne avaient un oestriol supérieur à 10 µg/24 h réparties ainsi:

0 sur les 7 tumeurs séreuses
2 sur les 9 tumeurs mucineuses
0 sur les 6 tumeurs à type de fibrome
0 sur les 2 tumeurs dermoïdes.

14 des 31 femmes ayant une tumeur maligne avaient un oestriol supérieur à 10 µg/24 h réparties ainsi.

8 sur les 8 tumeurs mucineuses
4 sur les 18 tumeurs séreuses
0 sur 1 tumeur endométrioïde
2 sur les 3 tumeurs métastatiques.
0 sur 1 tumeur mixte.

6 des 23 femmes ayant une autre affection de l'appareil génital avaient un oestriol supérieur à 10 µg/24 h.

L'oestrogénie positive est également plus fréquente dans les tumeurs malignes en particulier mucineuses.

Comment interpréter dans ces conditions l'origine de la sécrétion oestrogénique?

Nous avons vu que tous les intermédiaires existent entre les cellules de la thèque et les cellules du stroma et que celles-ci pouvaient être le siège d'une sécrétion interne de type oestrogénique ou récupérer accidentellement ce pouvoir après la ménopause.

Or, l'étude du stroma faite dans ces différentes variétés de tumeurs non endocriniennes à priori par leur nature et pourtant douées d'une activité hormonale a montré précisément qu'il y avait une réaction du stroma chez ces femmes ménopausées ainsi que l'avait signalé Monlonguet et Doléris dès 1924. Les recherches de l'histochimie enzymatique ont apporté la preuve de l'activité endocrinienne de cette réaction stromale

Roelof G.J. Willighagen, M.D.Michel Thiery, se sont intéressés aux cellules du stroma ayant une activité endocrine (E.A.S.C. = endocrine active stroma cells).

Le tableau suivant montre le nombre de cas où le stroma contient des E.A.S.C. par rapport au nombre de cas totaux.

	Cas	E.A.S.C.
Cystadénome séreux	3	1
Cystadénocarcinome séreux	19	1
Cystadénome mucineux	11	6
Cystadénocarcinome mucineux	9	4
Tumeurs métastatiques	3	1
Total	45	13

On note donc la plus grande fréquence des E.A.S.C. dans les tumeurs bénignes ou malignes mucineuses.

Une étude comparable faite par Pfeiderer confirme ces données:

		E.A.S.C.	
Tumeurs granulosa	5	3	
Tumeur thèque	2	2	5/11
Tumeur fibrome, Brenner	4	0	
Tumeur séreuse	35	5	
Tumeur mucineuse	11	9	23/65
Tumeur endométrioïde	15	8	
Tumeur inclassable	4	1	

Tumeur métastatique	Krukanberg	3	0	3/9
	digestive	3	3	
	diverse	3	0	

Dans ces différents types de tumeurs la fréquence des stromas fonctionnels est plus élevée dans les tumeurs mucineuses et sensiblement égale pour les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.

	Cas	E.A.S.C.		
Tumeurs malignes	64	23	36 %	carcinome primaire carcinome métastatique tumeur de la granulosa
Tumeurs bénignes	21	78	38 %	kyste bénin tumeur de la thèque fibrome tumeur de Brenner

Ainsi est donc établi le fait que le développement de tumeurs de nature fort diverse peut avoir un retentissement sans doute d'origine mécanique sur le stroma (Scott, Hughesdon, 1958; Koudstael 1958, Pfeiderer 1968, Vidalis et Isidor 1970, Hamlet 1971). Certaines des cellules stromales récupèrent alors leur potentiel hormonal et provoquent les manifestations observées: métrorragies, hyperplasie de l'endomètre élévation de l'index acidophilique et de l'oestrogénurie.

L'observation que nous avons rapportée trouve donc sa place parmi les cas de tumeurs ovariennes post-ménopausiques avec oestrogénie d'origine stromale que quelques auteurs ont publiés depuis une vingtaine d'années.

Chez notre patiente, âgée de 70 ans, il y avait en effet un syndrome oestrogénique complet avec des métrorragies, des glaires, une hyperplasie kystique de l'endomètre, une élévation de l'index acidophilique à 30 % et une élévation de l'oestriol à 52 µg par 24 h. L'intervention a montré qu'il s'agissait non pas d'un thécome ainsi qu'on l'avait pensé mais d'un cystadénocarcinome avec une réaction stromale qui rendait compte du processus hormonal.

Notons que le syndrome d'oestrogénie post-ménopausique

nous avait conduit à suspecter une tumeur ovarienne que la clinique n'avait pu déceler et à conseiller en conséquence une coelioscopie afin de vérifier l'état des ovaires.

Chaque fois que l'origine d'un tel syndrome ne fait pas sa preuve, le recours à la coelioscopie doit, à notre avis, être systématique en raison de sa relation éventuelle avec une tumeur maligne qui implique l'exérèse sans le moindre retard.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Les tumeurs oestrogéniques de l'ovaire sont classiquement les tumeurs de la thèque et de la granulosa. Mais on a publié ces dernières années un certain nombre d'observation dans lesquelles un syndrome d'oestrogénie post-ménopausique était associé à des tumeurs ovariennes de nature diverse. La sécrétion hormonale était en relation avec une réaction des cellules du stroma ovarien.

Nous avons rapporté une observation de ce genre concernant une femme de 70 ans qui présentait un tel syndrome. La tumeur était un cystadénocarcinome avec réaction stromale.

A cette occasion nous avons rappelé les données histochimiques récentes et les travaux cliniques qui plaident en faveur d'une potentialité hormonale des cellules du stroma.

Les tumeurs ovariennes qui peuvent s'accompagner d'une oestrogénie post-ménopausique révélatrice sont de nature fort diverse. Cette sécrétion oestrogène semble être en relation avec une réaction des cellules du stroma, d'origine vraisemblablement mécanique. Un grand nombre de ces tumeurs sont malignes.

Les échecs de l'exploration clinique dans la recherche d'une tumeur ovarienne doivent conduire sans retard dans cette éventualité à une coelioscopie afin de porter une indication opératoire dans les meilleures conditions.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : H. JEROME

Vu :
Le Doyen :

Signé : H. JEROME

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE
-:-

1 - ALLEN J., DIMIERSTEIN & JANOS O'LEARY
Granulosa theca cell tumor.
Clinical Review of 102 patients
Year Book Gynec. 1969.544

2 - BIE & SHERMAN
cités d'après de BRUX

3 - BRENNER F.
Oophorome folliculaire
Francfurt Zschr.f.path.1907, 1, 150.

4 - CARIKER M. et DOCKERTY M.B.
- Mucinouse cystadenoma and mucinouse cystadeno carcinomas of the ovary. A clinical and pathological study of 355 cases.
- Cancer 1954, 7, 302, 310.

5 - DE BRUX J.
Histo-pathologie gynécologique
Masson, 1971, 210-686.

6 - DE BRUX J., LORPHELIN Ch., ROBEY M. et TAURELLE R.
La tumeur de Brenner
Revue Fr. de Gyneco obst., 1973, 2, 129.

7 - DERGELET L.
A propos de 176 tumeurs malignes primitives de l'ovaire chez l'adulte.
Thèse Paris n° 875, 1970

8 - DICFALUSY E. and LAURITZEN C.
Ostrogen beim menshen
Berlin, Springer, 1961.408-410

9 - DOCKERTY
cité d'après NOEL J.

10- DOCKERTY - RANDALL 1950
cité d'après FERRY et coll.

11 - DUBREUIL G.
Manuel théorique et pratique d'histologie
Ed.Vigot frères

12- FARRAR H.K., ELESH R. et LIBRETTI J.
Brenner tumors and estrogen production
Obst.Gynec. Survey.1960, 15, 1.

13- FERRY C., MICHIELS R., VAYRE J.F., ESTIVAL J.F. ROLLIER J. & ROYERS M.
Tumeurs de l'ovaire à stroma fonctionnel
Revue méd. Dijon, 1972, 7, 443.

14- FIENBERG R.
Ovarian oestrogenic tumors and diffuse oestrogenic thecomatosis in post menupausal colporagia
Am. J.Obst.Gynec.1958, 76, 581

15- FIENBERG R. et COHEN R.
A comparative histochemical study of the ovarian stroma lipid band, stroma theca cell and normal ovarian follicular apparatus
Amer.J. Obstr.Gynec. 1965, 92, 968

16- FRANKEL L.
Thecome and hyperthecosis of the ovary
J. Clin. Endocrin. 1943, 3, 557

17- GEIST S.H. , GAINES J.A.
Diffuse luteinization of ovaries associated with masculinisation syndrome
Am.J. Obst.Gynec .1942, 42, 476

18- GELLE P.
Cancers primitifs de l'ovaire: Rapport au XXème Congrès, Lille, Juil.1963
Ed. Masson, 1964.

19- GIROUD A. et LELIEVRE A.
Eléments d'embryologie
Lib. E. le François, Paris 1962

20- GODEFROY-VENDEVILLE Y., FICHELLE M.C., LEFEBVRE J. et DEMAILLE A.
Les tumeurs hormonosecrétantes de l'ovaire
La Clinique, 1971, 56,675

21- GURAYA, SARDUL S.
Morphology , histochemistry, and biochemistry of human ovarian comportments and steroid hormone synthésis
Physiological rewiews, 1971, 51, 4.

22- HAMLET
Observations cliniques et expérimentales sur l'activité endocrinienne de l'ovaire en rapport avec la néoplasie
Proc. Rog.Soc.Med.1971, 64, 5, 501.

23- HELLER C.B., FARREY I.R. et MYERS G.B.
cités d'après LAJOS J. Clin. endo. 1964, 4,101.

24- HOFMEISTER
cité d'après NOEL J.

25- HUGHESDON P.E.
Thecal and allied reactions in epithelial ovarian tumors.
J. Obs.Gyn. Brit.Emp. 1958, 65, 5, 702.

26- KENT et MAC KAY
cités d'après DE BRUX

27- KOLLIKER, WALDEYER, MIHALKOWITZ
cités d'après VALLETTE,1967

28- KOUDSTAAL, BOSSENBROEK et HARDONK
Ovarian tumors investigated by histochemical and enzyme histochemical methods.
Am.J.Obst.Gynec.1968, 102, 1004

29- LAFFARGUE, CHAMLIAN et ADECHY-BENKOEL
Localisation probable en microscopie électronique de la 3 hydroxystéroide deshydrogénase, de la glucose 6 phosphate deshydrogénase et de la NADH diaphorase dans le corps jaune ovarien de la femme.
Journal de microscopie, 1972, 13, 2, 235.

30- LAFFARGUE, ADECHY-BENKOEL et VALLETTE
Ultra structue du stroma ovarien
Annal. anat. path. 1968, 13, 4, 381

31- LAJOS L., ILLEI G., HECSKES L., MUSTCHELLER F., HOBOR J.
Hyperoestrogenism after the menopause
J. Obst.Gynoec.Brit.1963, 70, 6, 1016.

32- LIU
cité d'après NOEL J.

33- LOBOTSKY et COLL.
cité par Savard

34- LOEFFLER et PRIESEL
cités par En. Méd.Chir.Gyneco.1966, Tumeurs de l'ovaire

35- LOGAN EDWARDS, OLIPHANT NICHOLSON, ZOIDIS, BUTT, TAYLOR
Endocrine studies in post menopausal women with ovarian tumors.
J. Obs. Gyneco.Brit.Comm.1971, vol.78, 467

36- LONG et TAILOR
cités d'après de BRUX

37- MASON & HAMMERSTEIN
cités d'après Savard

38- MEYER R.
A propos de l'adénome malin de l'ovaire
Zschr.Gebursthn. Gyn. 1915, 76, 616

39- MING-GOLDMANN 1962
cité d'après FERRY J. et coll.

40- MORRIS J.M. et SCULLY R.E.
Endocrine pathologie of the ovary
St Louis Mosby Company 1958.

41- MOSSMAN
The thecal gland, its relation to the reproductive cycle. A study of the cyclic changes in the ovary of the pocket grapher
Amer.J. Anat. 1937, 61, 289

42- MOULONGUET P. et DOLERIS
Les métrorragies après la ménopause causées par les tumeurs et les kystes de l'ovaire. Le phénomène de la réactivation utérine sénile d'origine ovarienne.
Gyn. Obs. 1924, 9, 493

43- MUNNELL
cité d'après NOEL J.

44- NOEL J.
A propos de 78 tumeurs malignes de l'ovaire recueillies à l'hôpital Foch.
Thèse Paris, 1965, n°770.

45- NOVACK et COLL.
cités d'après Serment, Laffargue, Vallette
Annales d'endocrinologie.

46- PFEIDERER A. et TEUFEL G.
Incidence and histochemical investigation of enzymatically active cells in stroma of ovarian tumors.
Am.J.Obst.Gynec.1968, 102, 997

47- PLATE W.P.
An ovarian interstitiel cell. Tumor with oestrogenic function.
Acta endocr., 1957, 26, 4, 489.

48- POTTER, SCHWARTZ et YOUNG
cités par Vallette, 1967.

49- R'CHARD, MATTINGLY et WEL Y. HUANG
Steroidogenesis of the menopausal and post menopausal ovary
Am.J.Obst.Gynec.1969, 103, 5, 679

50- ROCHER
cité d'après NOEL J.

51- ROELOF, WILLIGHAGEN et THIERY
Enzyme histochemistry of ovarian tumors
Am.J.Obst.Gynec.1968, 101, 3,393

52- ROKITANSKY
cité d'après Godefroy-Vendeville et coll.

53- ROSA P.
Endocrinologie sexuelle du foetus féminin
Masson édit.Paris 1955

54- SANTESSON
cité d'après De Brux

55- SAURANO H.
Ovarian hilus cells in varying phases of life
Ann.Chir.Gynec.Fem.1962, 51, 1, 108

56- SAVARD K.
Rôle des gonadotrophines dans la biogénèse des stéroïdes dans l'ovaire
Revue européenne d'endocrinologie 1965. 273

57- SCHRAMM
Le phénomène histologique et cytologique de l'ovulation
Vie méd.1967, 48, 1367

58- SCOTT et coll.
cité d'après HAMLET

59- SCULLY R.C. et COHEN R.B.
Oxidation enzyme activity in normal and pathologic human ovaries.
Obst.and Gynec.1964, 24, 667

60- SENEZE J. et VIGNE Cl.
Les tumeurs de l'ovaire solides et kystiques
Ency.méd.chir.1966, 680 A 10.

61- SERMENT H., PIANA L., BLANC B.
Les tumeurs endocrines de l'ovaire
Ency.Méd.chir.10028 A 10.

62- SERMENT, LAFFARGUE et VALLETTE
Le stroma fonctionnel de l'ovaire post-ménopausique existe-t-il?
Annal. endocrin. 1969, 30, 3, 423

63- SERMENT, LAFFARGUE et VALLETTE
Le stroma fonctionnel de l'ovaire ménopausique
La presse médicale, 1969, 77, 46, 1653

64- SMITH
cité d'après SERMENT. La Presse Médicale.

65- SMITH O.W. and RYAN K.J.
Estrogen in the human ovary
Amer.J.Obst.Gynec.1962, 84, 2, 141

66- TAKAZAWA K., ITO T. and MATSUMOTO S.
Histochimical study on aging of ovary
Jap. J. Obst.Gynec.1964, 11, I05

67- TE LINDE 1930
cité d'après FERRY et coll.

68è VALLETTE
Le stroma ovarien à la ménopause
Thèse Paris 1967.

69- VARANGOT J.
Les tumeurs de la granulosa
Thèse méd.Paris, 1937, n° 605

70- VIDALIS J. et ISIDOR P.
Contribution à l'étude des tumeurs ovariennes à stroma fonctionnel.
Bull.Fed.Soc.de Gyn. Obs.Franç. 1970, 22, 2, 173

71- WOODRUFF J.D.
cité d'après Serment, Laffargue et Vallette
Annales d'endocrinologie

72- ZUCKERMAN S. et WATZKA M.
Cités d'après Serment
La Presse Médicale.

-:-

TABLE DES MATIERES

pages

INTRODUCTION 7

I - OBSERVATION 8

II - LE STROMA OVARIEN 16

A) ORIGINE EMBRYOLOGIQUE 16

B) LE STROMA EN PERIODE D'ACTIVITE GENITALE 18

1) Microscopie optique 18
2) Microscopie électronique 19
3) Etude histochimique 21
4) Incubation ovarienne 21

C) LE STROMA OVARIEN DE LA GROSSESSE 22

D) LE STROMA DE LA MENOPAUSE 23

a) Aspect habituel :
1) Microscopie optique 23
2) Microscopie électronique 23
3) Etude histochimique 24
4) Stimulation ovarienne 24
b) Hyperplasie du stroma:
1) Macroscopie 25
2) Microscopie optique 25
3) Microscopie électronique 26
4) Etude histochimique 26
5) Incubation ovarienne 26

III - TUMEURS OVARIENNES ET REACTION STROMALE POST MENOPAUSIQUE 27

A) REPARTITION APPROXIMATIVE DE LA NATURE DES TUMEURS OVARIENNES DANS LES OBSERVATIONS RAPPORTEES 28

1) Tumeurs bénignes 29
2) Tumeurs malignes 29

B) FREQUENCE DE L'OESTROGENIE DANS LES TUMEURS OVARIENNES 30

1) Tumeurs ovariennes et métrorragies 30
2) Tumeurs ovariennes et hyperplasie de l'endomètre 31

3) Tumeurs ovariennes et frottis cyto hormonaux 31
4) Tumeurs ovariennes et oestrogénie élevée 32

C) INTERPRETATION 33

CONCLUSIONS 36

BIBLIOGRAPHIE 38

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !